

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THESE

N°

171

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PHAN - QUANG - NHUT

Né le 9 Juillet 1935, à CHAUDOC (Sud Viet-Nam)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA MALADIE DE PAGET DE LA VULVE

Président : Monsieur REDON (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS - VI°

1964

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1964

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

PHAN-QUANG-NHUT

Né le 9 juillet 1935 à CHAUDOC (Sud Viet-Nam)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE LA MALADIE DE PAGET DE LA VULVE

-:-

Président : Monsieur REDON (Professeur)

-:-

D. P. TAIB

8, rue Casimir Delavigne

PARIS

1964



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H),
BINET (L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E),
DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P),
HALPHEN (E), HAZARD (R), HEYER (G), LANTUEJOUL (P),
LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C),
MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M),
MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR
VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDE-
LIEVRE (R), QUENU (J), RICHEL (C), SENEQUE (J),
STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR M. BARGETON (D)

2e ASSESSEUR M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F.)
	{ SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N...
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér. et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (-Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	N...
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (C)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire. (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut)	LENEGRE (J)
(Broussais)	SOULIE (P)
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales (Cochin)	BROUET (G)
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
(Lariboisière)	SEZE (S.de)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque)	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes))	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)

MM.

Clinique oto-rhino-laryngolo- gique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de- Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgi- cale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H)
	{ LHERMITTE (F)
	{ PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES

MM.

Anatomie	{ CABROL (C)
	{ COUINAUD (C)
	{ GILLOT (C)
	{ OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS
	{ pr.s. ch.
	{ ABELANET (R)
	{ BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	(CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	(KERN (E.) VOURC'H (G) BARBIER (P)
Bactériologie	(CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	(BAULIEU (Et)m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports	) PLAS -(F)
Carcinologie	(BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	(CIVATTE (J) DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G)
Hématologie	(BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	(COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	(BESANÇON (F) CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R) DUPONT (V)

MM.

Médecine légale	(FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A) ALBAHARY (C) PERTUISET (B)
Médecine du travail	(GRANJON (A) HERVET (E) Le LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER-ROZAT (J)
Obstétrique	(BREGEAT (P) DUBOIS (A) SARAUX (H)
Ophtalmologie	(JUDET (R) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Orthopédie	(DEBAIN (J) PIALOUX (P)
Oto-rhino-laryngologie	(GOLVAN (Y) LAPIERRE (J) BARCAT (J) BINET (J.P) CAUCHOIX (J) CERBONNET (G) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J) FLABEAU (F) GARBAY (M) GARNIER (H) GAUDART-d'ALLAINES (Cl.de) GERMAIN (A) LATASTE (J) LEVEQUE (B) LOYGUE (J) MERCADIER (M)
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	

	MM.
Pathologie chirurgicale...	(NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) (THOMERET (G) SCHNEIDER (J) BENHAMOU (J.P.) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) Pathologie expérimentale... HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G) (AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) Pathologie médicale ... ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK (J) ROYER (P) TOURNEUR (R) (WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture ...	(LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) (MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(VIALATTE (J)
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(BARRES (G)
	(DEJOURS (P)
Physiologie	(DURAND (J)
	(GIRARD m.conf.
	(HUGELIN (A)
	(SCHERRER (J)
	(CHANTEUR (J)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
	pr.s.ch.
Physique médicale	(GREMY (F) m.conf.
	(MILHAUD (G)
	(PELLERIN (P)
	(ROUCAYROL (J.Cl.)
	(TUBIANA (M) m.conf.
	(KREIS (B)
Pneumo-ptisiologie	(MEYER (A)
	(RENAULT (P)
Psychiatrie	(PICHOT (P)
	(DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
	(FLAVIGNY (H)
	(LAPRESLE (J)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT(Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
	(MARCHE (J)
	(AUVERT (J)
Urologie	(MOULONGUET (A)
	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	MM.
	DEBEYRE (J)

	MM.
Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P)
	{ AMELINE (A) pr.s.ch.
	{ VERNE (J.M)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M)
	{ RAMBERT (P)
	{ THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J)
	{ MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P)
	{ OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROP (P) pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE { BOLTANSKI (E) SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	M le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	
Conservateur	
	Mlle DUMAITRE (P)
	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Chers Parents

Avec toute ma reconnaissance
pour les sacrifices qu'ils
se sont imposés pour moi

A la mémoire de mon Grand-Père
et
de mon Oncle

Avec mes regrets et gratitude

A tous les Miens

A tous mes Amis

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur H. REDON

Professeur de Clinique carcinologique
chirurgicale à la Faculté de Médecine
de Paris

Membre de l'Académie de Chirurgie
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur de bien vouloir
présider notre thèse

Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de notre
gratitude et de notre
profond respect

A Monsieur le Docteur Jacques BEUZART

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Assistant des Hôpitaux de Paris
Chirurgien de l'Hôpital de Fontainebleau

Dont l'enseignement nous a
été précieux

Nous tenons à lui témoigner
notre reconnaissance
respectueuse

A Monsieur le Docteur Pierre DEVIMEUX

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Assistant des Hôpitaux de Paris
Chirurgien de l'Hôpital de Fontainebleau

En témoignage de notre respect
et de notre profonde grati-
tude pour l'enseignement
aussi riche qu'humain qu'il
nous a prodigué avec
bienveillance

A Monsieur le Docteur Joseph ESCHBACH

Ancien Interne des Hôpitaux de Strasbourg
Ancien Assistant des Hôpitaux de Strasbourg
Gynécologue-Accoucheur de l'Hôpital de
Montbéliard

Qui m'a fait aimer la gynéco-
logie et m'a toujours accueilli
avec bienveillance

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de ma profonde
gratitude et de mon respec-
tueux attachement

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE
LA MALADIE DE PAGET DE LA VULVE

-:-:-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

La maladie de Paget du mamelon, "Paget's disease of the nipple", décrite en 1874, est une entité bien connue encore que rare, s'observant surtout chez la femme de plus de quarante ans, caractérisée par des lésions cutanées initiales rappelant plus ou moins l'eczéma, puis s'accompagnant d'une infiltration progressive de la glande mammaire, réalisant une véritable tumeur maligne. Cependant les explications pathogéniques données à cette affection manquent encore d'unité.

Or, on sait que cette maladie de Paget peut aussi connaître des localisations extra-mammaires, en particulier vulvaires. Plus rares encore que les formes mammaires, ces atteintes de la vulve par le processus de Paget posent à leur tour des problèmes importants, tant sur le plan pratique que sur le plan dogmatique :

sur le plan pratique : parmi les localisations pagétoïdes extra-mammaires, l'atteinte vulvaire est rare, ce qui explique les risques d'erreur de son diagnostic ;

sur le plan dogmatique, on retrouve les problèmes soulevés par la forme mammaire de la maladie, qui elle n'implique généralement pas de difficultés diagnostiques ; mais sur la pathogénie, les avis divergent

encore, malgré l'apport nouveau de l'histo-
tochimie : état précancéreux, lésion d'em-
blée maligne, ou cancérisée ; lésion d'abord
épidermique puis glandulaire, ou lésions
indépendantes, isolées, des deux régions.

Pourtant, depuis 1874 et la description
d'un cas princeps par PAGET, plus d'une
trentaine de cas ont été publiés, qui de-
vraient permettre une mise au point des ca-
ractéristiques cliniques, histopathologi-
ques de l'affection, et des déductions fon-
dées sur des faits concrets en ce qui con-
cerne le mécanisme étiopathogénique de la
lésion. C'est pourquoi nous avons pensé
qu'il ne serait pas inutile de réunir des
faits, des opinions, des hypothèses éparses
dans la littérature médicale mondiale de ces
soixante dernières années, et de tenter de
leur faire rendre l'essentiel de nos con-
naissances actuelles sur la maladie de Pa-
get de la vulve. Encouragé par nos Maîtres
dans cette voie, nous avons entrepris le
modeste travail que nous présentons ici.

Il comportera d'abord un "Historique",
énumération, voire résumé, des cas observés
et publiés jusqu'à ce jour ; ce qui nous
permettra de faire une synthèse de la
"Clinique" de la maladie de Paget vulvaire ;
puis nous en verrons "l'Histopathologie".
De ces divers éléments concrets, nous cher-
cherons à dégager et à étayer des "théories
pathogéniques", que nous grouperons sous
deux chefs principaux, selon que l'on admet
l'indépendance entre lésions épidermiques
et lésions glandulaires, ou l'existence
d'un cancer épidermotrope secondaire à une
atteinte primitive de la glande sous-jacente,
sudoripare apocrine, équivalent de la glande
mammaire dans la maladie de Paget du mamelon.

Point essentiel, il nous faudra préciser les éléments du "Diagnostic positif et du Diagnostic différentiel" de la maladie, car la région vulvaire incitera trop souvent à penser à une leucoplasie, à une lésion kraurosique, à un trouble épidermique et muqueux secondaire à des perturbations hormonales.

Nous terminerons avec un aperçu du "Traitement", conservateur, médical, ou comportant la destruction de la lésion par électrocoagulation, avec des risques non négligeables de récurrence, par vulvectomie chirurgicale large, mais mutilante et donc à n'utiliser qu'en cas d'indication absolue.

Nous nous trouvons donc devant un chapitre important et de la gynécologie et de la cancérologie, chapitre trop souvent négligé du fait de l'opinion admise de la rareté du Paget vulvaire. Mais mieux connu, sans doute serait-il plus fréquemment diagnostiqué et traité précocement, donc efficacement.

- II -
HISTORIQUE

-:-

C'est donc en 1874 que Sir James PAGET décrit une affection cutanée jusque là non reconnue, et qu'il appelait une maladie de l'aréole mammaire précédant le cancer de la glande. C'était selon lui une manière d'eczéma mais qui, dans les deux années suivantes, était suivi d'un squirrhe ne partant pas de la peau, mais de la glande sous-jacente.

PAGET se cantonnait donc dans une description purement clinique alors qu'en 1876, BUTLIN s'inquiète davantage de la nature histologique du Paget du mamelon : pour lui, il s'agit d'une simple prolifération cellulaire au niveau de la région cutanée irritée. Constatation sans grande signification, si ce n'est toutefois qu'elle distingue la lésion de l'eczéma : il s'agissait donc d'une entité anatomoclinique indépendante. C'est finalement DARIER qui en 1889 donne une description histologique qui assure à l'affection son autonomie ; les caractères histopathologiques, pathognomoniques, lui permettent de placer la lésion dans un cadre qu'il venait de créer, les dyskératoses.

Ces notions histopathologiques permettent alors d'envisager "les formes extra-mammaires de la maladie de Paget" et d'exiger des

critères histologiques bien particuliers. Ces lésions peuvent se constituer partout où existent des glandes dites apocrines, variété de glandes sudoripares annexées aux poils longs (SCHIEFFERDECKER) : ainsi décrira-t-on bientôt des Paget de localisation axillaire (CIVATTE), palpébrale, nasale, fessière, et surtout génitale. Déjà au niveau du mamelon les cas masculins sont exceptionnels. Il en est de même pour les formes génitales : localisations au niveau du scrotum, du prépuce, du gland. Chez la femme, la localisation est essentiellement vulvaire. Citons cependant le cas très récent de localisation anale rapporté en 1962 par HOFFMANN-MARTINOT, de Bordeaux, chez une nullipare de 62 ans.

°°.

On admet généralement que le premier cas de Paget vulvaire publié est celui de DUBREUILH en 1901, la lésion débutant par une tache rouge près du clitoris, puis prenant rapidement la forme d'une plaque indurée, érodée, occupant la totalité de la surface externe vulvaire, surface très rouge, suintante, parsemée de petits îlots épidermiques macérés et épaissis, sans ulcération vraie, mais avec des érosions douloureuses saignant facilement, et aux bords bien limités. On percevait à gauche un ganglion hypertrophié. Régions atteintes et ganglions furent excisés en bloc, sans récurrence trois mois plus tard. Le second cas est celui de ROSENBERG, publié en 1908, et concernant une femme de 70 ans ayant eu trois enfants. La lésion s'étendit rapidement à partir de la grande lèvre droite, pour bientôt envahir les deux grandes lèvres, le périnée, cer-

tains points du vagin, le pubis, les commissures, le foyer atteignant les dimensions d'une paume. Le diagnostic hésita entre un eczéma et un épithélioma, l'histologie cependant fut décisive en révélant la présence de cellules pagétiques caractéristiques. W. GRINCHAR, en 1913, publie un nouveau cas en Russie : une nullipare de 55 ans, réglée à 17 ans, ménopausée à 32 présente un prurit génital intense suivi dans les deux ans d'une plaque maligne, indurée, de croûtes. Pour l'auteur, le cancer existait depuis le début de l'évolution et aurait permis une excision précoce, le meilleur et le plus sûr des traitements.

TAUSSIG en 1917 publie un nouveau cas ; en 1927 BONNE réunit 33 cas de Paget extra-mammaires publiés, dont quatre de localisation vulvaire. Van der HOPP en apporte un cas nouveau, TASHIRO un autre l'année suivante, avec envahissement des petites lèvres et des commissures. Cette malade âgée de 39 ans était atteinte de prurit depuis trois ans. On ne trouva pas de cancer associé. Le traitement a consisté en salvarsan, radium et excision chirurgicale. PETGES de Bordeaux étudie en 1929 la maladie de Paget de la vulve, et DRAKE en précise l'histologie à propos d'une femme de 68 ans, nullipare, atteinte de prurit douloureux depuis huit ans au niveau de la vulve, du vagin, de l'aîne. L'aspect était caractéristique ; on ne trouva pas de cancer associé. Le traitement a été radiothérapique.

1933 : c'est le cas de GLASS, concernant une femme de 66 ans hospitalisée pour prolapsus utérin et prurit vulvaire, après un passé génital chargé ; après une cautérisation du col, le prurit s'aggrava, tandis

qu'apparurent les lésions vulvaires, rougeur, oedème, puis plaques blanches diagnostiquées leucoplasie sur l'examen histologique, tandis que pour la plaque rouge le diagnostic était un Paget. Une vulvectomie a été pratiquée après radiothérapie, sans récurrence. Femme VII pare.

DORFFEL et GRIMM en 1935 rapportent un cas concernant une femme de 82 ans atteinte de prurit depuis deux ans. Les lésions, caractéristiques, avec infiltration mais sans cancer sous-jacent, envahissaient la totalité de la vulve. Par contre la malade de WEINER, 84 ans, I pare, atteinte de prurit vulvaire depuis 8 ans, devait mourir de métastases issues vraisemblablement du cancer sous-jacent aux lésions pagétiques.

Tandis que WAY en 1938 étudiait particulièrement les glandes sudoripares apocri-
nes, STOUT la même année cherchait à préciser les rapports entre naevocarcinome et maladie extra-mammaire de Paget. Le cas de KOMORI concernait une fillette de 9 ans, mais les lésions, macroscopiquement typiques, n'ont pas été étudiées histologiquement. Le cas de TRAUB (1943) chez une femme de 66 ans, avec pour début une vaginite parasitaire, était indiscutablement pagétique, encore qu'associé à des lésions verruqueuses. La malade de LUBSCHITZ, âgée de 42 ans, débuta pendant trois ans par un prurit, suivi d'un Paget vulvaire typique avec leucoplasie, traité par radiochirurgie, avec récurrence deux ans plus tard. La IIIe pare de CASPER, 66 ans, atteinte de prurit pendant un an, présenta des lésions typiques intéressant les grandes lèvres ; échec de la radiothérapie, vitaminothérapie A et mort 5 ans plus tard sans signe de malignité.

La IIIe pare de Di PRISCO était âgée de 32 ans ; après un prurit isolé pendant six mois, se constituent des lésions leucoplasiques intéressant les grandes lèvres et le clitoris : histologiquement pagétiques.

En 1951 HUBER apporte trois cas : une IIe pare de 74 ans traitée par vulvectomie et décédée six mois plus tard de cause inconnue ; une nullipare de 68 ans traitée par radiothérapie et vulvectomie, sans récurrence au bout de 20 mois, et une IIIe pare de 64 ans avec Paget envahissant la totalité de la vulve, cancer du col associé, traitée par vulvectomie et décédée du fait de son néo cervical.

En 1951 également von SONCK décrit le cas d'une femme de 61 ans, I pare, chez qui le Paget vulvaire coexistait avec un cancer de l'ovaire excisé, mais récidivant et entraînant la mort. P. VERMENOUEZ a apporté un cas de Paget de la vulve avec évolution cancéreuse. L'électrocoagulation a été suivie de récurrence.

DOCKERTY en 1952 traite de maladies de Paget extra-mammaires ; PLACHTA en 1954 décrit un Paget vulvaire apparaissant chez une femme de 64 ans, et originaire d'un adénocarcinome d'une glande apocrine, comme le démontrent de nombreuses microphotographies avec présence de cellules Pagétiques dans les canaux glandulaires et l'épiderme sus-jacent. Cette observation semble démontrer que le Paget vulvaire dépend d'un adénocarcinome glandulaire sous-jacent, et reproduit par conséquent la localisation mammaire de la maladie. PLACHTA insiste sur la nécessité de multiples et étendues biopsies pour établir le diagnostic, et sur la gravité du pronostic, les métastases générali-

sées paraissant être de règle.

G.E. PAGET et H.A. ROWLEY en 1954 encore apportent un cas de Paget vulvaire tandis que LENNOX la même année précise les caractéristiques histochimiques des cellules pagétiques spécifiques de l'atteinte vulvaire de la maladie.

J. CHALIER consacre sa thèse, soutenue à Toulouse en 1954, à la maladie de Paget de la vulve et apporte le cas d'une femme de 56 ans. L'aspect de la lésion évoquait une érythroplasie. Histologiquement :

"La coupe montre un aspect tout à fait caractéristique : la muqueuse pavimenteuse est envahie par des éléments cellulaires que leur grande taille et leur coloration claire distinguent nettement des cellules malpighiennes. Ces éléments sont rarement isolés. Le plus souvent, ils se groupent en rosettes ou en tubes creux dont la lumière est aisément visible. Tantôt ces néoformations se coulent à la place de la basale, tantôt elles s'élèvent dans le corps muqueux. Toutefois, elles ne participent point au processus de desquamation. La nature maligne est affirmée par la présence de maintes mitoses et de maintes inégalités nucléaires. On observe dans le derme sous-jacent la présence de plusieurs nappes d'infiltration inflammatoires lympho-plasmocytaires ainsi que des dilatations des capillaires. Conclusion : forme tubulée, glandulaire, de la maladie de Paget de la vulve" (Pr. DUPERRAT).

La lésion est extirpée à l'électrocoagulation ; six mois plus tard des lésions récidivent, à nouveau électrocoagulée, avec nouvelle récurrence cinq mois plus tard : on

pratique alors l'ablation totale de la vulve. Ce n'est que deux ans plus tard que se constitue une prolifération d'aspect nettement néoplasique toujours sans adénopathie. L'examen histologique de la pièce d'exérèse confirme l'apparition d'un stade évolutif ultime :

"Les boyaux néoplasiques débordent maintenant la basale épithéliale ; ils infiltrant profondément le tissu sous-muqueux ; on observe des métastases dans les troncs lymphatiques. Conclusion : forme envahissante de l'épithélioma de Paget".

De la même année 1954 date une étude de BOWMAN et HARTMAN sur la maladie extramammaire de Paget localisée à la vulve chez une femme de 42 ans traitée par vulvectomie. L'examen histologique révélant la présence de cellules Pagétiques caractéristiques, on devait exciser des ganglions lymphatiques faisant porter le diagnostic de lymphadénite chronique sans malignité. A cette date d'octobre 1954, BOWMAN dit avoir retrouvé seulement 16 cas de Paget vulvaire publiés, l'observation personnelle de cet auteur étant le 17ème.

WOODRUFF en 1955 décrit le cas d'une nullipare de 50 ans traitée par vulvectomie sans récurrence au bout de 10 ans. Un second cas est celui d'une femme de 60 ans, nullipare également présentant d'abord un prurit douloureux pendant 10 à 12 ans, puis un aspect leucoplasique et finalement pagétique. Une vulvectomie est suivie de récurrence avec excision des nouvelles lésions deux ans plus tard ; pas de récurrence au bout de trois ans.

FEDERICI chez une III pare de 51 ans traite un Paget vulvaire par l'excision chirurgicale radicale, vulvectomie simple ; il n'existait pas d'adénopathie. Des examens histopathologiques minutieux n'ont pas fait découvrir d'atteinte des glandes apocrines. Il est possible que la lésion maligne soit demeurée minime, limitée à une ou deux glandes et ait ainsi échappé aux recherches. C'est selon l'auteur le 19ème cas de Paget vulvaire publié, mais il reste à déterminer laquelle, de la lésion cutanée ou de la lésion glandulaire, est primitive.

Toujours en 1955, EISENBERG rapporte un nouveau cas. L'année suivante, LUDICKE décrit un Paget de la vulve, surtout sur le plan histologique, et l'oppose à cette autre forme d'épithéliose qu'est la maladie de Bowen. Puisque la lésion mamelonnaire, précancéreuse, doit être extirpée, il en est de même de la lésion vulvaire. Mais la malade de LUDICKE était très âgée, ses lésions, très étendues, et l'on dut se borner à une irradiation en deux champs avec bon résultat, malgré quelques zones d'atrophie et de dépigmentation cutanées. Une récidive survint 18 mois plus tard ; une nouvelle irradiation étant impossible, on se borna à des applications locales d'une solution alcoolique de podophylline à 25 p.cent.

1957 : WOODRUFF et RICHARDSON apportent deux nouveaux cas chez des femmes de 64 et 62 ans. Chez la première, une biopsie donna un aspect de carcinome intra-épithélial et cellules pagétiques diffuses dans les canaux sudoripares et dans les gaines radiculaires pilaires. Les acini des glandes apocrines étaient infiltrés de ces mêmes élé-

ments. Une vulvectomie, puis l'ablation d'une lésion récidivante, apportèrent une guérison prolongée. Dans le second cas, il existait une hypertrophie des ganglions inguinaux et un eczéma vulvaire datant de huit ans. L'aspect était celui d'une tumeur maligne de la vulve avec métastases ganglionnaires, ce qui imposa la vulvectomie radicale. Un an plus tard, récurrence tumorale au niveau du périnée, excisée ainsi que les ganglions fémoraux et inguinaux superficiels, envahis par la tumeur. On ne put poursuivre une radiothérapie profonde, et la malade succomba 15 mois plus tard dans une évolution néoplasique relativement lente ; on trouva un carcinome squameux de la vulve, étendu à l'utérus et aux trompes, et des métastases ganglionnaires, inguinales et rétropéritonéales, cutanées, péripancréatiques, avec obstruction duodénale. WCRINGER en 1957 insiste sur les difficultés de diagnostic avec l'épithélioma intra-dermique, voire avec le mélanome malin épidermotrope, à propos de 5 cas de Paget extra-mammaire, dont deux à la vulve (un au scrotum, deux à l'anus). Pour lui le Paget vulvaire, épithélioma épidermotrope, se développant à partir des glandes sudoripares apocrines, alors que le Paget mammaire débute dans les canalicules galactophores à une profondeur difficile à apprécier, sera traité différemment : les localisations extra-mammaires en effet ne pouvant dépasser en profondeur les pelotons sudoripares apocrines.

En 1958, PIERARD apporte un nouveau cas de Paget vulvaire, la même année FALKINBURG en décrit un autre ; NICOLAU en 1959 envisage son cas personnel sous l'angle surtout pathogénique. Il s'agissait d'une femme de 67 ans chez laquelle le diagnostic a été por-

té sur biopsie. Cas de NELSON, en 1960, quatre observations de MURI, cas de KAUFMAN, enfin étude de BENOIT et AGACHE toujours la même année : ces auteurs apportent trois cas de Paget vulvaires, avec étude histochimique permettant d'admettre la réalité d'un cancer épidermotrope des canaux excréteurs des glandes sudoripares apocrines. L'affection est la même, que le siège soit mammaire ou extra-mammaire, mais la localisation vulvaire implique une sévérité et une rapidité évolutive telles que l'exérèse élargie avec curage ganglionnaire se justifie dans tous les cas. En 1961, étude de HURIEZ, quatre cas de TAKI ; enfin en 1962 JENOVSKI étudie par fixation du phosphore radio-actif et l'oxydase un cas de Paget de la vulve tandis que HOFFMANN MARTINOT, en 1962, à propos d'un cas de Paget de l'anus, reprend dans son ensemble la question des formes extra-mammaires de la maladie.

On voit que la question est à l'ordre du jour, que l'intérêt suscité depuis quelques années déjà ne se ralentit pas et que la lumière semble se faire sur le mécanisme pathogénique selon lequel la lésion se constitue. Toutefois, nous y reviendrons, des théories continuent à s'opposer, d'autant plus importantes qu'elles conditionnent l'attitude thérapeutique, en donnant à l'évolution de la lésion un caractère plus ou moins sévère.

- III -

CLINIQUE

-:-

Sur le plan étiologique, le problème de la localisation vulvaire de la maladie de Paget soulève les mêmes difficultés qu'en toute autre détermination : aucune cause évidente n'a encore été établie pour la maladie de Paget. Sa localisation vulvaire est très rare, exceptionnelle même.

Les antécédents génitaux de la malade ne semblent guère intervenir : on trouve peut-être un nombre anormalement élevé de nullipares, mais aussi des multipares ; des accidents et complications gynécologiques ne paraissent pas particulièrement fréquents. Parfois certes le passé génital est chargé, mais dans d'autres cas, comme chez la malade de GRINCHAR, la vie sexuelle a été brève chez cette femme réglée à 17 ans seulement et ménopausée spontanément à 32. Dans le cas de GLASS, une leucoplasie s'associait aux lésions pagétiques. Dans un cas de DRAKE, des injections sclérosantes pour hémorroïdes avaient précédé d'une année le début de la maladie. Celle-ci, à notre connaissance, n'a jamais été signalée comme héréditaire ou familiale.

La localisation vulvaire reste isolée, et aucun cas ne comporte une autre localisation, mammaire ou extra-mammaire. En somme, on retrouve pour la forme vulvaire

les mêmes obscurités, les mêmes incertitudes que celles qui persistent encore dans la maladie de Paget du mamelon.

° ° °

La symptomatologie est assez constante, et le premier signe en date est habituellement le prurit, prurit intense, très localisé à la vulve. Mais il est curieux de constater qu'à l'inverse de ce qui se produit au niveau du sein, aucune observation ne fait état de lésions de grattage.

Dans la grande majorité des cas, ce prurit est considéré comme banal, et n'inquiète ni la malade, ni le médecin consulté. Ce signe fonctionnel isolé au début n'est d'ailleurs pas absolument constant.

Parfois en effet, l'éruption vulvaire représente le premier signe; dans de tels cas, on peut dire que la lésion est déjà avancée lorsqu'elle est constatée par la malade. L'examen pratiqué initialement révélera alors la présence d'une petite macule rouge au niveau d'une des lèvres.

A la période d'état, le tableau anatomo-clinique est plus caractéristique ; c'est d'ailleurs surtout à ce degré que la malade est vue pour la première fois.

Il n'existe alors aucun signe général, la malade est en bonne santé, n'a pas maigri. Les signes fonctionnels sont minimes, et se réduisent au prurit initial.

Cependant la lésion a pris un aspect particulier, qui diffère sensiblement de celui de la lésion mammaire, du fait de modifications provoquées par la macération. La lésion occupe une grande lèvre, à sa face

le plus souvent interne, encore que parfois externe, comme chez la malade de DUBREUILH; plus rarement, la localisation se fait au niveau d'une petite lèvre. L'étendue de la lésion varie selon le stade évolutif observé. Très réduite au début, elle va s'étendre de façon continue pour occuper alors une surface importante, de quelques centimètres dans les deux dimensions.

La forme est elle aussi variable ; dans la localisation mammaire du Paget, le contour est nettement limité, ce qui ne semble pas la règle dans les formes vulvaires. De même le bourrelet classiquement décrit dans le Paget du sein est rare au niveau de la vulve où la lésion présente parfois des bords surélevés.

Toutes les descriptions indiquent une plaque rouge vif, voire pourprée, de surface lisse, veloutée, ou finement granuleuse et rugueuse, rarement recouverte de croûtes, ce qu'explique la macération à laquelle est soumise cette région. Ce n'est que dans quelques formes avancées que ces croûtes ont été signalées par GRINCHAR, par ROSENBERG. DRAKE, DUBREUILH, ont décrit des érosions, des fissures, des ulcérations, très douloureuses au toucher au stade avancé. Peut-être ce type de lésions correspond-il à un grattage. Sur la plaque, on trouve de petits îlots blanchâtres, isolés, qui correspondent à des zones d'épidermisation d'aspect macéré et légèrement en relief. La disposition de ces îlots diffère de celle que l'on observe au niveau des lésions pagétiques mammaires qui sont surtout périphériques. Les lésions vulvaires sont humides, suintantes, et reposent sur une base indurée correspondant à une

infiltration lymphoplasmodique du derme sous-jacent. Mais la base peut aussi demeurer souple, comme chez les malades de DRAKE de CHALIER. La grande lèvre atteinte est en outre le siège d'un oedème diffus important.

En somme, il s'agit de l'apparition sur une grande lèvre d'une plaque rouge vif, prurigineuse, délimitée nettement, reposant généralement sur une base indurée, suintante, et parsemée de petits îlots d'épidermisation. A cette période il n'existe pas d'adénopathies. Le reste de l'examen génital est habituellement négatif ; dans quelques cas cependant, on a trouvé associé, un aspect brillant atrophique de la muqueuse vaginale, un prolapsus utérin (CASPER, GLASS).

La lésion initiale continue à s'étendre lentement, progressivement, continument, l'évolution occupant plusieurs années, au bout desquelles des signes généraux peuvent apparaître par exemple sous la forme d'un amaigrissement modéré ; le prurit du début a persisté, s'est aggravé, ou a été remplacé par une sensation de brûlure, par une douleur vraie, spontanée, et exacerbée par le toucher, le grattage : ce stade algique paraît correspondre à l'apparition des fissures et érosions. Parallèlement la lésion s'est modifiée, s'est élargie, d'autres taches ont pu se former, isolées, d'abord, confluentes ensuite. La plaque va occuper toute la région. Il n'est pas rare que la malade ne soit vue qu'à ce stade, en particulier en l'absence de prurit. L'extension peut se poursuivre, la lésion occupant d'abord la face interne de la grande lèvre, franchissant ensuite le bord libre et envahissant la face externe pileuse,

sans jamais dépasser, semble-t-il, le sillon génito-crural. Vers le dedans, la plaque s'étendra elle aussi, franchissant le sillon interlabial, envahissant la petite lèvre, le clitoris parfois, l'orifice urétral, le vagin (CHALIER, ROSENBERG). L'extension antérieure se fait vers la commissure antérieure des grandes lèvres, vers le mont de Vénus, la région pubienne ; en arrière, vers la commissure postérieure des grandes lèvres, le périnée, sans atteindre l'orifice anal. Mais nous avons vu que cette localisation primitive et isolée est, elle aussi, possible (cas de HOFFMANN-MARTINOT).

Il n'est pas rare non plus que la lésion se bilatéralise, la grande et la petite lèvre du côté opposé étant à leur tour envahies. Les observations publiées insistent sur la lenteur de l'évolution, deux à huit années, mais aussi il existe des cas plus rapides : onze mois chez la malade de CHALIER. En même temps qu'elle s'étend, la lésion se modifie, devient pseudo-tumorale, avec des bords surélevés, une plaque épaissie, une base très dure, et alors s'impose le caractère de haute malignité. C'est à ce stade que les croûtes recouvrent la lésion, sous lesquelles une surface verruqueuse, ou granuleuse, saigne facilement. Pourtant des évolutions entières peuvent se faire sous la forme initiale de la plaque pagétique, mais qui devient plus suintante, et comporte des ulcérations douloureuses. La biopsie faite à ce stade peut montrer des caractères typiquement néoplasiques. C'est alors aussi que l'adénopathie, longtemps absente, se manifeste ; mais elle est inconstante, ou encore, d'aspect bénin.

La lésion présente donc, tôt ou tard, des

signes de malignité ; mais les observations ne permettent pas de conclure avec netteté sur la durée de la survie et sur la cause de la mort. Sur les 23 observations collationnées par WOODRUFF en 1955, nous trouvons mentionnés 5 décès :

l'un au bout de deux ans, de cancer du rectum ;
l'autre par métastases ;
un troisième par cancer du col de l'utérus ;
un quatrième au bout de cinq ans sans signe de tumeur ;
le cinquième enfin au bout de six mois, de cause non connue.

Sur ces 23 observations, 7 comportaient un cancer associé ; quatre de ces cancers étaient sous-jacents (vulvaires) à la lésion pagétique ; un autre occupait le rectum, un autre l'ovaire, et le dernier le col utérin. Des récidives ont été notées et de bons états ont été relevés au bout de 5 et de 10 ans dans trois cas.

Sur le plan du pronostic, il faut donc considérer la maladie de Paget de siège vulvaire comme une affection maligne d'évolution très lente, et dont le pronostic éloigné doit toujours être réservé, même si l'exérèse de la lésion n'a pas été suivie de récidive.

FEDERICI pense que le pronostic dépend de l'anatomopathologie de la lésion. Le début est insidieux, le développement est lent ; si les altérations restent confinées à l'épiderme, sans invasion du chorion, il n'y aura pas de métastases. Mais dès que le chorion est envahi, la propagation par voie lymphatique risque d'être très rapide. C'est pourquoi l'histopatholo-

gie de la lésion a tant d'importance, d'une part parce qu'elle apporte des données pronostiques; d'autre part, parce qu'elle explique ce qu'est la maladie de Paget à localisation vulvaire, et autorise des théories pathogéniques.

- IV -

ANATOMOPATHOLOGIE

-:-

Le diagnostic clinique, nous le verrons, est des plus difficiles dans la forme vulvaire de la maladie de Paget, tout d'abord du fait de sa rareté : l'on n'y pense pas. Et c'est alors que l'examen histopathologique prend toute sa valeur, qu'il s'agisse de l'examen extemporané des squames, ou, mieux, de l'étude microscopique d'une biopsie.

Pourtant les squames, dégraissés à l'alcool et montés dans la glycérine iodée, ou examinés dans une solution de potasse à 40 p. cent, vont offrir un aspect assez caractéristique :

en effet, on y aperçoit des éléments arrondis ou ovalaires, isolés, ou en groupes, ou encore contenus dans des logettes : or, ce sont les cellules de Paget, éliminées lors de la desquamation, mais ayant conservé en grande partie leur morphologie initial, cellules qui ne subissent pas le processus normal de la kératinisation. Ce premier examen des squames pourra donner une indication, une présomption en faveur du diagnostic que l'étude de la biopsie permettra d'établir avec certitude.

La biopsie en effet permet de constater d'abord un épaississement de l'épiderme au niveau de la lésion. La couche cornée de-

meure normale, mais lamelleuse.

On constate la présence dans le corps muqueux de Malpighi, parmi des cellules normales, d'éléments cellulaires plus volumineux, d'aspect ballonné, et de moindre affinité tinctoriale. A fort grossissement, ces cellules apparaissent indépendantes du complexe épithélial qu'elles occupent dans des logettes, les ponts protoplasmiques intercellulaires ayant disparu. Le noyau de ces cellules est riche en chromatine, et présente de nombreuses mitoses ; le cytoplasme est clair, granuleux, parfois vacuolisé, ou rétracté en une masse ovoïde, plus ou moins acidophiles. De tels éléments cellulaires en logettes dont ils sont séparés par un espace clair strié de filaments radiés, sont absolument pathognomoniques de la maladie, car ce sont les cellules de Paget.

Ces éléments peuvent se trouver inclus à l'intérieur d'une cellule de Malpighi dont le noyau se trouve alors plaqué contre la cellule pagétique incluse, dont le cytoplasme s'amincit de chaque côté du noyau pour se poursuivre en une membrane entourant la cellule de Paget : ce qui donne l'aspect décrit par DARIER comme un corps rond, ou une cellule à manteau. Des filaments relient cet élément aux autres cellules malpighiennes. Mais à côté de cette inclusion vraie, existent des aspects de pseudo-inclusion, avec simplement une cellule pagétique développée entre plusieurs cellules malpighiennes. Assez rarement la disposition est très caractéristique, en rosettes (cas de CHALIER).

Les éléments pagétiques siègent dans la basale, et dans le corps muqueux, ils demeu-

rent dispersés à la périphérie de la lésion. Au sein de cette dernière par contre, le corps muqueux de Malpighi se trouve parsemé de corps ronds pagétiques, parfois assemblés en plages plus ou moins étendues, capables par place de faire disparaître également la couche germinative. On ne trouve pas de ponts intercellulaires, pas d'adhérence avec les couches superficielles au niveau de ces plages cellulaires. On comprend alors que le clivage de la lésion soit facile, et aussi que l'ulcération se produise facilement laissant à nu, par endroits, le corps papillaire. Deux ou trois cellules pagétiques du corps muqueux peuvent fusionner en un corpuscule unique possédant par karyolyse un seul noyau pour ce corps cellulaire volumineux.

Dans la couche granuleuse, les corps pagétiques commencent à apparaître, entourés d'une membrane de kératine sécrétée par les cellules elles-mêmes, avec aspect de double enveloppe. Cette membrane de kératine prend de l'épaisseur au fur et à mesure que l'on se déplace vers les couches superficielles, avec le plus souvent élimination des corps ronds à moins que la dyskératinisation se poursuive pour réaliser le "grain corné". C'est alors une masse réfringente, dont l'affinité tinctoriale rappelle celle des cellules en dégénérescence hyaline ou colloïde. Le noyau de ces grains cornés est mal dessiné, mal colorable.

Dans les annexes de l'épiderme, les follicules pilo-sébacés et les glandes sudoripares sont quasi-constamment atteints par le processus pagétique. Les cellules pathologiques envahissent souvent la gaine épi-

thélicale externe du poil, et souvent aussi jusqu'à la couche épithéliale interne ; infiltration encore de l'acinus des glandes sébacées elles-mêmes parfois envahies avec un aspect de bloc compact formé de grandes cellules claires.

On sait que l'infiltration des assises cellulaires du canal sudorifère est pratiquement constante dans les glandes sudoripares en général, les glandes apocrines en particulier, alors que la paroi du glomérule excréteur demeure le plus souvent indemne. Ainsi, l'épiderme est très durement touché par la maladie de Paget de la vulve. Par contre, le derme au stade initial reste indemne, puisque les cellules pagétiques ne débordent pas encore la basale. Pourtant le derme connaît des réactions inflammatoires banales, un infiltrat lymphoplasmocytaire du corps papillaire entraînant une induration papyracée de la base des lésions, un oedème du corps papillaire, des polynucléaires en regard de l'ulcération,

Les vaisseaux participent au processus, avec turgescence des capillaires sanguins, voire des ruptures (CASPER), un oedème de l'endothélium, un aspect inflammatoire des parois. Cancéreuse ou précancéreuse, la lésion pagétique à ce stade ne présente encore aucun signe de malignité en dehors des nombreuses mitoses qui atteignent parfois la surface épidermique. Avec un stade évolutif plus avancé, la néoplasie va s'étendre vers la profondeur, ou bien la lésion précancéreuse va donner lieu à un type malin vrai, et les signes de malignité apparaissent alors :

cancer dit par DARIER "épithélioma des dyskératoses", avec à la partie profonde de la

coupe, en continuité ou en contiguité avec les amas de cellules pagétiques épidermiques, des amas de boyaux épithéliomateux métatypiques formés de cellules volumineuses, ballonnées, sans filaments d'union, avec des monstruosités ou des inégalités nucléaires, voire une nécrose centrale, une fibrose du stroma sans réaction inflammatoire. Les images de la lésion initiale peuvent se retrouver au niveau des ganglions satellites.

Il a été parfois aussi possible de constater la présence d'un cancer profond sans attache nette avec la lésion cutanée, ou encore, d'une néoplasie des glandes sudorales, mais cette fois une continuité existe entre lésions glandulaires et lésions cutanées.

FINN LUNDWALL insiste sur l'identité des altérations microscopiques avec celles du Paget mammaire : épaississement de l'épiderme, acanthosis, persistance d'une stratification épidermique normale, cellules pagétiques dispersées entre les cellules épithéliales, cellules volumineuses, rondes, avec un cytoplasme pâle vacuolisé, un noyau sombre basophile. Le cancer arrivé à son terme de développement est toujours du type glandulaire, issu des cellules des glandes sudorales apocrines, ce qui a été démontré en premier en 1937 par WEINER.

On doit à PLACHTA et SPEER une observation de Paget vulvaire chez une femme obèse de 64 ans avec adénocarcinome des glandes apocrines. L'intérêt de ce cas réside dans les coupes en série et les microphotographies ainsi obtenues. Celles-ci montraient nettement un adénocarcinome mucogénique des glandes apocrines avec cellules de Paget dans les canaux glandulaires et dans l'épiderme sus-

jacent. Il semble donc bien que la maladie de Paget extra-mammaire est en rapport avec un adénocarcinome des glandes apocrines.

Dans leur récente observation, NICOLAU et BALUS ont retrouvé à l'examen histopathologique de la biopsie un certain degré d'hyperacanthose, de papillomatose, un épaississement des couches granuleuse et cornée, de minuscules érosions recouvertes de croûtes, des altérations cellulaires importantes dans la couche malpighienne, et au niveau des cônes interpapillaires : cellules pagétiques typiques, mais aussi altérations cellulaires retrouvées par NICOLAU dans un Paget du sein : plages cellulaires incluses dans des cavités situées dans l'épaisseur de l'épiderme ou dans ses prolongements interpapillaires. Le cytoplasme de ces cellules, réduit, déchiqueté, possédait des noyaux bien conservés, voire hypertrophiés, présentant un ou deux nucléoles, une chromatine fine et dispersée, un aspect clair, de rares images de karyokinèse ; puis à un stade plus avancé, ces plages de cellules claires dépourvues de filaments intermédiaires s'isolent toujours davantage de l'épiderme environnant, constituant de véritables cavités désorganisant la structure de l'épiderme qui prend alors un aspect dentelé. Les noyaux de ces cellules dégénèrent, deviennent pycnotiques. Les amas cellulaires présents dans les cavités suivent l'évolution ascendante du tissu épidermique pour atteindre la surface cutanée ou s'éliminent à l'extérieur. Leur migration a pu être suivie à travers l'épiderme jusque dans la couche cornée, où ils prenaient un aspect toujours plus desséché et condensé. Dans l'épiderme superficiel, on voit donc non pas des aspects de malignité, mais

de simples lésions de pagétisation du tissu.

Dans le derme par contre, les glandes sudoripares se trouvent profondément altérées, en ce qui concerne la variété apocrine, les glandes eccrines paraissant respectées. Les glandes apocrines, dans leur portion glomérulaire comme dans leurs tubes excréteurs, sont apparues à NICOLAU comme atteintes d'un processus de cancérisation caractérisée. Lumière de la plupart des acini glandulaires, très dilatée, remplie de cellules ovoïdes, le point de départ des proliférations pathologiques ayant pu être établi au niveau des cellules basales, le processus malin restant généralement limité aux lumières glomérulaires, la membrane limitante des glandes restant normale. Pourtant des amas de cellules néoplasiques ont été vus, libres, dans les espaces lymphatiques du derme, en masses ovoïdes, en boyaux. Par endroits, les éléments cancéreux ont pu franchir l'enveloppe glandulaire et envahir le tissu conjonctif avoisinant. NICOLAU dit avoir saisi de telles métastases jusque dans le voisinage immédiat de l'épiderme. Des lésions identiques à celles des glomérules ont été trouvées au niveau des tubes excréteurs des glandes, remplis de masses néoplasiques et atteignant de ce fait un volume important. NICOLAU a pu représenter le point de pénétration de ces conduits cancérisés dans l'épiderme. Naturellement cet auteur a retrouvé les infiltrats histiocyto-lymphocytaires et plasmocytaires denses, en bandes transversales, dans la région papillaire, dans le derme superficiel, autour des glandes sébacées, des follicules pileux, des glandes sudoripares.

Grâce à la coloration au Mac Manus, une particularité histochimique a été constatée au niveau des glomérules et tubes excréteurs envahis par la masse néoplasique, au niveau aussi des éléments pagétoïdes du derme, et qui jette une lumière nouvelle sur la pathogénie de la maladie. Cette particularité histochimique est l'inclusion, dans le cytoplasme des cellules néoplasiques et pagétiques, dans le voisinage immédiat du noyau, d'une substance P.A.S. positive : formations bien contournées, arrondies ou ovales, rarement irrégulières, constituées par l'agglomération d'un grand nombre de granulations fines réalisant dans leur ensemble un dessin comparable à celui d'un réseau serré de chromatine, mais se colorant électivement en rouge par le Mac Manus. Contrairement aux produits de sécrétion sudoripare normale, ce matériel P.A.S. positif se colorait également avec le mucicarmin de Meyer : il comportait donc également de la mucine. Une contre-épreuve a permis d'établir qu'il ne s'agissait pas de glycogène, qui donne également, on le sait, une réaction positive au P.A.S.

Ainsi, l'histopathologie non seulement nous apporte d'intéressants éléments cliniques, mais encore permet d'étayer de nouvelles théories pathogéniques concernant la maladie de Paget extra-mammaire, et plus particulièrement ses localisations vulvaires.

- V -

THEORIES PATHOGENIQUES

-:-

Tout le problème de la pathogénie du Paget extra-mammaire en général, vulvaire en particulier, repose sur l'origine des cellules pathologiques. Ce qui entraînera les deux hypothèses actuellement discutées, l'une admettant l'existence d'un cancer épidermotrope secondaire à l'atteinte de la glande, l'autre l'indépendance entre lésions épidermiques et lésions glandulaires.

Voyons d'abord comment discuter l'origine de la cellule pagétoïde. Dans les théories les plus récentes, on fait généralement intervenir les formations P.A.S. positives, dont la nature et la signification sont interprétées dans le sens que voici :

Toutes les glandes sudoripares, et plus particulièrement les glandes sudoripares de type apocrine, ont la propriété physiologique de produire une substance P.A.S. positive. Par conséquent à l'état normal, les cellules basales glomérulaires contiennent dans leur cytoplasme des granulations arrondies, que le Mac Manus colore en rouge sombre ; ces granulations sont expulsées dans les lumières glandulaires, et progressent par les tubes excréteurs jusqu'à la surface de l'épiderme. Le produit normal de sécrétion sudoral paraît donc avoir pour substratum

histochimique un mucopolysaccharide ; mais le produit se colore également par le muci-carmin de Meyer, ce qui laisserait à penser que dans les conditions créées par la maladie de Paget la sécrétion sudorale subirait une véritable métaplasie mucineuse (NICOLAU).

Les formations de substance P.A.S. positive ont été signalées à plusieurs reprises dans le cas de Paget vulvaire : cas de PAGET, ROWLEY et WOODCOCK ; deux cas de WHIMSTER, un cas de LENOX et PEARSE, un cas de PIERARD, un cas enfin de NICOLAU et BALUS. Alors que les premiers auteurs se sont bornés à signaler le fait, NICOLAU et BALUS ont cherché à l'expliquer. Pour eux, la présence de ces formations P.A.S. positives dans certaines cellules épidermiques de Paget vulvaire doit avoir une signification capitale. Elles apparaissent dans un tissu qui normalement n'en comporte pas, ce qui doit être expliqué par une importation d'éléments d'origine sudoripare, puisque seules les cellules glandulaires sont capables d'élaborer de tels produits décelables par la coloration de Mac Manus. Propriété qui confère en quelque sorte aux cellules sudoripares la qualité de véritables éléments marqués, qu'on peut suivre et reconnaître pendant toutes leurs pérégrinations à travers la peau. Les Paget extra-mammaires offrent donc des conditions idéales d'étude des rapports entre lésions profondes glandulaires et lésions épidermiques superficielles. "La présence de ce matériel P.A.S. positif qui représente donc un produit de sécrétion physiologique des glandes sudoripares, semble démontrer que dans les cas de Paget extra-mammaires, un certain nombre de cellules sudoripares gar-

dent, même après leur transformation tumorale, leur propriété originelle de sécréter des produits colorables par le Mac Manus, fait qui constitue la signature de leur origine, et permet d'identifier leur provenance, quel que soit l'endroit où on les découvre" (NICOLAU). Mais ces cellules tumorales provenant des glandes et gagnant l'épiderme ne vont pas entraîner obligatoirement la cancérisation immédiate de la peau ; pour que celle-ci ait lieu, il faudra, tôt ou tard, que les circonstances s'y prêtent, par fléchissement de la résistance cutanée, par plus grande vitalité des cellules néoplasiques apportées à ce niveau.

NICOLAU est donc partisan de la théorie des cancers épidermotropes dans la maladie de Paget ; pour DRAKE par contre, l'origine de la lésion est épidermique, mais aussi pluriloculaire, à la fois au niveau des glandes sudoripares, des conduits sudorifères, et de l'épiderme. Le début se ferait dans la basale, par des cellules de production autochtone. La lésion selon DRAKE présente tous les caractères d'un néoplasme, et même si la progression est si lente qu'elle paraît stationnaire, nous sommes en droit de dire qu'il s'agit d'une forme indolente de carcinome.

Pour DORFFEL et GRIMM également, les cellules pagétiques naissent le plus souvent dans l'épiderme - peut-être sous l'effet d'une irritation locale, comme le supposait PAGET, ces cellules ne migrant pas dans la profondeur. Toutefois ces auteurs n'excluent pas l'hypothèse selon laquelle certains Paget naissent d'un carcinome glandulaire. Donc, deux sortes de maladie de Paget sont reconnues par DORFFEL et GRIMM :

une forme simple, dans laquelle la cellule est produite à l'intérieur de l'épiderme : la maladie est alors précancéreuse :
une forme métastatique, dans laquelle la maladie de Paget est un carcinome cutané secondaire, une métastase par continuité. CASPER pense que trois théories sont possibles :

1. Tous les Paget vulvaires débutent dans l'épiderme ;
2. Tous les Paget vulvaires débutent dans les glandes apocrines et leurs conduits ;
3. Les Paget vulvaires partent en même temps, ou successivement mais à la fois de l'épiderme et des glandes apocrines ; dans ce cas il s'agit d'une tumeur d'origine multiloculaire, théorie qui permettrait de concilier des opinions divergeantes sur l'origine des cellules pagétiques.

L'origine épidermique de la maladie de Paget de la vulve repose sur des arguments tirés du lieu même de la localisation, les grandes lèvres étant des replis cutanés. La théorie des cancers épidermotropes dans la maladie de Paget a été combattue par deux arguments :

1. absence de démonstration d'une liaison directe existant entre le processus néoplasique glandulaire, et les lésions pagétoïdes épidermiques ;
2. existence dans l'évolution de certaines cellules appartenant au Paget épidermique, d'un stade dans lequel ces cellules portent des filaments d'union susceptibles de se charger parfois en plus, de grains de kérato-hyaline, caractère appartenant tous les deux aux cellules épidermiques, ce que n'auraient pu acquérir des éléments de provenance glandulaire.

Les constatations histopathologiques faites par exemple dans le cas de NICOLAU répondent aux premières de ces objections ; il semble bien que la liaison entre éléments néoplasiques sudoripares et épiderme, même si elle n'est pas saisie à l'observation, doit être considérée comme inévitable, étant donné les rapports anatomiques et physiologiques reliant l'appareil sudoripare et le revêtement cutané.

En ce qui concerne la seconde objection, il aurait fallu pouvoir observer sur les coupes histologiques des cellules pagétiques possédant des ponts d'union, mais celles-ci ont été décrites par de nombreux auteurs. Toutefois selon NICOLAU cet aspect indéniable ne saurait à lui seul s'opposer à l'origine purement glandulaire du processus ; car, écrit cet auteur, des images cellulaires analogues à celles vues dans le Paget ont été notées dans d'autres dermatoses ; maladie de Bowen, mélanocarcinome, kératoses arsenicales, etc... ; elles ne sauraient donc être tenues pour spécifiques, ni donc comme des arguments décisifs. NICOLAU propose en définitive l'explication pathogénique suivante du Paget vulvaire : les cellules de Paget munies de filaments d'union, ou chargés de grains de kératohyaline ont certainement une origine locale, épidermique ; mais ces cellules ne représenteraient qu'une réponse non spécifique de l'épiderme à une cause irritative locale, à savoir la migration, à l'intérieur de l'épiderme, de cellules néoplasiques provenant des glandes sudoripares sous-jacentes.

Autre argument, la différence d'aspect et de disposition des cellules intra-dermiques

à matériel P.A.S. positif. Celui-ci se trouve en effet à l'intérieur des cellules libres à noyau clair et à cytoplasme réduit, en plages emprisonnées dans des cavités creusées dans l'épaisseur de l'épiderme. Dans l'observation étudiée par NICOLAU et BALUS, ces plages n'existaient pas dans les régions simplement hyperacanthosiques avoisinant les altérations épidermiques. On serait ainsi amené à distinguer deux sortes de cellules au niveau des lésions épidermiques du Paget cutané :

- les cellules contenant du matériel P.A.S. positif;
- les cellules indifférentes à cette réaction.

Dans l'hypothèse soutenue par NICOLAU, les premières cellules représenteraient des éléments importés, d'origine sudoripare ; et les secondes, une simple réponse non spécifique de l'épiderme. Ce qui apporterait de nouveaux arguments à la conception selon laquelle le Paget extra-mammaire, et plus particulièrement vulvaire, pourrait être considéré comme un cancer épidermotrope. Des observations publiées, on pourrait alors conclure que tous les Paget extra-mammaires sont, sur le plan pathogénique, la conséquence d'un cancer épidermotrope des glandes sudoripares apocrines. En allant plus loin, ce mécanisme pathogénique paraît être également celui du Paget du mamelon, déterminations mammaires et extra-mammaires ne formant alors qu'une seule et même maladie. Cette théorie paraît étayée d'abord sur la similitude des lésions cutanées ; ensuite, sur des données embryologiques, puisque la glande mammaire peut être considérée comme une volumineuse glande sudoripare sim-

plement différenciée pour une autre spécialisation fonctionnelle. Les Paget extra-mammaires se développent uniquement dans des territoires cutanés comportant de nombreuses glandes sudoripares apocrines. C'est donc une fois encore l'histochimie qui paraît avoir apporté des lumières nouvelles sur le problème. La coloration de Mac Manus demeure négative pour le Paget du sein, parce que les cellules des acini mammaires ne sécrètent pas comme les cellules des glandes sudoripares, une substance possédant des mucopolysaccharides colorables au Mac Manus.

Dans l'état actuel de nos connaissances, par conséquent, la théorie pathogénique la plus séduisante serait celle qui considère le Paget vulvaire (et d'une façon plus générale cutané, extra-mammaire) comme un cancer épidermotrope à point de départ probablement toujours sudoripare.

Pour BOWMAN et HARTMAN, la maladie de Paget extra-mammaire représenterait un processus néoplasique primitif correspondant au carcinome épidermoïde du degré I; dans leur observation personnelle, aucune des multiples coupes de tissu prélevé lors de la vulvectomie de leur malade n'a permis d'apercevoir des aspects d'adénocarcinome associé d'une glande apocrine sous-jacente. Peut-être que cette lésion a échappé à l'investigation et aurait été découverte si l'on avait pratiqué des coupes en série.

L'opinion de BOWMAN, après celle de HUBER et collaborateurs, est que les cellules pagétiques proviennent de l'extension d'une tumeur sous-jacente d'une glande apocrine. Si cela n'était pas le cas, il serait difficile d'expliquer l'absence dans de nombreux

cas, de constater un adénocarcinome profondément sous-jacent. Selon toute probabilité, avec l'excision biopsique ou la vulvectomie, l'adénocarcinome responsable, de croissance très lente, a été retiré en même temps, mais non découvert lorsque des coupes sont faites sur la lésion. En cas de localisation mammaire, les choses se présentent différemment, parce qu'ici les structures glandulaires sont plus importantes et plus facilement mises en évidence. Ainsi, BOWMAN s'oppose aux opinions formulées par WILLIS, par MONTGOMERY, pour qui la maladie de Paget est une forme de dyskératose, ou peut-être même une authentique dyskératose, de l'épiderme.

Ainsi, les deux thèses restent en présence : celle qui donne au Paget vulvaire une origine primitivement épidermique, avec pour étiologie des facteurs mécaniques d'irritation et de pression ; extension secondaire, ensuite, aux glandes sous-jacentes ; celle qui situe le départ au niveau des glandes apocrines, avec migration vers la périphérie épidermique de cellules anormales, pagétiques.

- VI -

DIAGNOSTIC POSITIF ET DIAGNOSTIC
DIFFERENTIEL

-:-

Le diagnostic positif de la maladie de Paget de la vulve connaît des difficultés, et souvent se grèvera, plus ou moins longtemps, d'erreurs qui retarderont l'identification de la maladie. Pourtant les données cliniques orienteront le diagnostic vers cette affection rare, tandis que l'examen histologique de la biopsie apportera la certitude.

Nous avons vu, à propos de la clinique et de l'anatomopathologie, que le Paget vulvaire donnait lieu à la formation d'une plaque prurigineuse bien limitée, rouge vif, portant de petits îlots d'épidermisation, parfois aussi des squames et des croûtes ; la lésion est d'aspect humide et suintant. Mais surtout - ce qui malheureusement implique un diagnostic tardif - ce sera l'évolution très lente encore que progressive, sans rémission ni poussées, qui apportera l'élément le plus positif. Par ailleurs, l'absence d'adénopathie est un caractère important bien que négatif. Mais ces divers éléments n'ont rien de caractéristique, et ce n'est que vers un diagnostic de présomption qu'ils vont entraîner l'observateur. Le Paget de la vulve étant extrêmement rare, tous les autres diagnostics d'affections plus fréquentes à ce ni-

veau viendront d'abord à l'esprit et il faudra en discuter le diagnostic différentiel.

Nous avons vu que le plus souvent, la malade est vue pour un prurit vulvaire intense. Or celui-ci peut connaître diverses étiologies, causes générales, ménopause, déséquilibre hormonal ; causes locales, leucorrhée, intertrigo, etc... Cliniquement, on aura surtout à discuter et à éliminer :

l'eczéma, qui lui aussi donne des lésions rebelles, suintantes et prurigineuses. Mais ses aspects sont particuliers, ses bords sont émiettés, les vésicules siègent en bordure, et surtout il évolue par poussées successives séparées par des accalmies. Dans le Paget on n'obtient ni rémissions spontanées, ni améliorations sous l'effet du traitement banal de l'eczéma. Enfin on retiendra la base indurée, papyracée de la lésion pagétique, qui n'existe pas dans l'eczéma;

le psoriasis cutanéomuqueux ne présente que rarement une unique lésion. Il sera identifié par le grattage méthodique, par la recherche du signe d'Auspitz. Toutefois le psoriasis des muqueuses est difficile à identifier, et la biopsie est alors nécessaire ;

les diabétides génitales réalisent elles aussi une plaque érythémateuse en nappe, très rouge, sèche ou suintante, très prurigineuse ; les contours sont nets, marqués par une collerette épidermique. Naturellement la connaissance d'antécédents diabétiques, la recherche de l'hyperglycémie, seront des éléments décisifs. Si aucune anamnétique diabétique n'est connue, ici encore l'aspect histologique tranchera la question;

les parakératoses psoriasiformes évoluent rapidement vers la lichénification et l'eczématisation ;

le lichen plan par coalescence de plusieurs papules sera éliminé sur la dissémination de ses éléments, sur sa coloration particulière, sur la présence de stries de Wickham ;

le lupus érythémateux comporte des cônes cornés caractéristiques ;

sur le plan histologique, l'examen permettra d'éliminer d'autres diagnostics :

l'épithélioma plan cicatriciel comporte un bord perlé ; toutefois sa distinction peut être difficile ; l'épithélioma pagétoïde de Darier correspond à une variété baso-cellulaire, et connaît de grandes analogies cliniques avec la maladie de Paget. Mais la localisation vulvaire en est rare ; mais la lésion est de coloration rosée, elle est nettement circonscrite par des contours arrondis ; sa surface est parsemée de croûtelles, de squamules, et bordée d'un ourlet filiforme, ou de menues perles. Enfin la lésion repose sur un derme atrophique, ou légèrement infiltré, et son évolution est très lente. On se trouve donc devant de très grandes analogies avec le Paget vulvaire. C'est l'histologie qui tranchera les hésitations. Car elle donnera dans le cas d'épithélioma pagétoïde des bourgeons d'épithélioma basocellulaire, dérivés des bourgeons interpapillaires, ou de l'orifice des follicules et des glandes. Ces éléments sont très superficiels, et les cellules dyskératosiques sont absentes, ou très rares, isolées. L'épithélioma érythématoïde de Graham Little, d'aspect assez comparable au Paget, sera éliminé par l'histologie ;

l'érythroplasie de Queyrat, affection précancéreuse décrite d'abord par FOURNIER et DARIER en 1893 sous le nom d'épithélioma papillaire nu, puis par QUEYRAT en 1911, est une lésion des muqueuses qui peut intéresser la vulve. La lésion est rouge brillante, bien circonscrite, lentement extensive, indéfiniment persistante. Histologiquement, on trouve des aspects variables dont les plus caractéristiques sont une hyperplasie sans dyskératose des bourgeons interpapillaires, ceux-ci étant augmentés de largeur et de hauteur, et abrasés superficiellement, un infiltrat cellulaire modéré des couches superficielles du derme ;

la maladie de Bowen présente un aspect facile à identifier lorsque les lésions siègent sur une peau normale : éléments discoïdes légèrement saillants, aplatis, bistrés ou rosés, à surface irrégulière, avec des croûtes, voire des verrucosités. Mais sur les muqueuses et les téguments macérés de la vulve, ces lésions perdent leurs caractères et se rapprochent de ceux du Paget, lequel cependant sera reconnu par une évolution plus en profondeur, par une surface de plaque plus friable ; histologiquement, l'analogie entre Bowen et Paget persiste, justifiant la classification de DARIER des deux affections dans le même groupe des dyskératoses. Dans les deux maladies il existe des corps ronds, mais à noyau unique dans le Paget, muriforme, bourgeonnant dans le Bowen. Dans ce dernier également, les aspects d'inclusion sont rares, les troubles de la kératinisation sont plus importants que dans le Paget, d'où surface épidermique hyperkératosique. Les cellules de Paget atteignent dans cette maladie la couche germinative de l'épiderme, où elles ont subi des processus

de desmolyse ; dans la maladie de Bowen, les corps ronds ne se retrouvent que dans les couches superficielles, alors que dans les couches inférieures, les cellules pathologiques sont encore unies par des ponts intercellulaires.

Les dyskératoses bénignes: maladie de Darier ou psorospermose folliculaire végétante, molluscum contagiosum, n'offrent pas de difficultés diagnostiques, la clinique suffit à les différencier ;

la syphilis tertiaire, les formes tuberculeuse , tuberculo-croûteuse, s'éliminent d'elles-mêmes du diagnostic.

Il faut enfin se poser la question d'une métastase vulvaire d'un cancer de siège profond, ou encore d'un naevo-carcinome de la vulve.

- VII -

TRAITEMENT

-:-

Traitement médical, conservateur, électrocoagulation, excision chirurgicale, telles sont les trois modalités thérapeutiques qui s'offrent au gynécologue une fois posé le diagnostic de maladie de Paget de la vulve. En réalité, étant donné les parentés présentes ou à redouter dans l'avenir de la lésion pagétique avec une néoplasie, la chirurgie radicale est de plus en plus considérée comme la seule attitude logique.

Puisque la lésion vulvaire connaît une évolution lente mais continue, lésion précancéreuse ou déjà cancéreuse, ou aboutissant à la malignité, le traitement médical apparaît comme de peu d'intérêt. On a bien tenté, étant donné le siège de la lésion, une hormonothérapie appropriée. C'est ainsi que CASPER a entrepris pendant un mois une thérapeutique comportant la dose de 50 milligrammes de testostérone trois fois par semaine, associée à 100.000 unités de vitamine A trois fois par jour : aucun résultat n'a été obtenu.

La radiothérapie n'a pas paru plus efficace. Tout au plus, lorsque la lésion est trop étendue pour pouvoir être extirpée, une irradiation pourra-t-elle se justifier en tant que thérapeutique palliative : c'est ce qu'avait fait DRAKE.CASPER par contre

n'en a tiré aucun avantage. CIVATTE considérant que le Paget vulvaire risque de connaître une dégénérescence naevocarcinoïde, pense que la radiothérapie est indiquée. Seules les exérèses larges sont donc justifiées. L'électrocoagulation, mais surtout la chirurgie, ont été employées. L'électrocoagulation, moins mutilante, ne s'adresse qu'à des indications très limitées : lésion bien circonscrite, absence d'engorgement ganglionnaire. On fera alors une exérèse large, dépassant les limites de la lésion; mais les récurrences ne sont pas rendues impossibles, comme le montre le cas de CHALIER. C'est en définitive la vulvectomie qui représente la méthode de choix, mais la localisation de la lésion fait hésiter à recourir à une intervention aussi mutilante. Pratiquée à son début, la vulvectomie a pu apporter la guérison, comme dans le cas de GLASS. Mais elle peut être refusée, comme ce fut le cas chez la malade de CASPER, pourtant porteuse d'une lésion déjà très étendue. Parallèlement, tout ganglion perceptible fera l'objet soit d'une irradiation, soit lui aussi d'une exérèse chirurgicale.

Dans une localisation il est vrai anale de la maladie de Paget extra-mammaire, HOFFMANN-MARTINOT a obtenu de bons résultats immédiats de la curiethérapie ; six mois plus tard, la guérison se maintenait.

Après une vulvectomie totale et curage ganglionnaire, WOODRUFF confirmait la guérison sept ans plus tard. Sur la pièce opératoire, aucun signe de malignité n'avait été noté. Après échec des oestrogènes, une vulvectomie a été pratiquée par cet auteur chez sa seconde malade, suivie d'une exérèse

ganglionnaire intéressant les
lès, fémorales et pelviennes bilatérales.
Les ganglions excisés ne pr sentèrent que
des signes d'adénite chronique banale.

L'exérèse chirurgicale a été complétée deux
ans plus tard, et une vérification quatorze
mois après montra l'absence de toute récidive.

- VIII -

CONCLUSIONS

-:-

I - La localisation à la vulve de la maladie de Paget extra-mammaire est une éventualité rare, mais avec laquelle il faut cependant compter en gynécologie, parce qu'elle pose d'importants et difficiles problèmes de diagnostic positif et de diagnostic différentiel.

II - La lésion, d'évolution très lente mais d'une seule tenue, donne d'abord lieu à un prurit vulvaire d'allure banale, mais rebelle à toutes les thérapeutiques usuelles ; puis se constitue un placard rouge, sur une base indurée, parsemé d'îlots d'épidermisation, de croûtelles, voire d'érosions et de fissures. C'est souvent à ce stade déjà avancé, après plusieurs mois ou années écoulés depuis le début, que la malade vient consulter. La macération risque alors d'avoir modifié l'aspect initial, et de rendre encore plus délicat l'identification du Paget. Les adénopathies, constantes, sont d'apparition tardive.

III - Le diagnostic clinique est difficile, et ce ne sera en définitive que l'histologie, sur biopsie ou pièce d'exérèse, qui permettra d'affirmer la nature pagétoïde de la lésion : dyskératinisation superficielle, présence de cellules de Paget dans

la basale, le corps muqueux de Malpighi, et surtout au niveau des follicules pilosébacés, des glandes sudoripares apocrines.

IV - Le diagnostic différentiel devra écarter l'eczéma, le psoriasis, les diabétides génitales, l'épithélioma pagétoïde, l'érythroplasie de Queyrat, la maladie de Bowen, une métastase vulvaire d'un cancer de siège profond, le naevocarcinome vulvaire.

V - La pathogénie reste discutée ; dans la majorité des cas les lésions restent limitées à la sphère épidermique et dermique ; parfois cependant il existe un adénocancer sous-jacent. Aussi peut-on admettre que la lésion initiale est glandulaire, avec migration des cellules pagétiques vers la surface cutanée, théorie séduisante mais qui n'explique que par une insuffisance d'exploration histologique les cas dans lesquels aucun aspect malin n'est découvert. Par des méthodes de coloration au Mac Manus par contre, certains auteurs affirment l'origine toujours glandulaire des éléments cellulaires pathologiques.

VI - Que l'on considère le Paget vulvaire comme un état précancéreux, un cancer, ou une lésion à potentiel de haute malignité, un traitement radical s'impose. L'hormonothérapie, la radiothérapie ont échoué. Reste la destruction large de la lésion, par électrocoagulation - parfois suivie de récidive -, par curiethérapie, par vulvectomie chirurgicale large surtout, malgré le caractère mutilant de l'intervention. Le curage ganglionnaire est fait systématiquement par certains auteurs, il s'impose naturellement en cas d'atteintes lymphatiques déjà constatées, qu'elles soient banales, et

a fortiori déjà pagétiques.

VII - Il semble que l'on puisse affirmer l'analogie entre Paget mammaire et Paget vulvaire, les différences n'étant que d'ordre quantitatif. La glande mammaire atteinte est plus aisément explorée que les infimes glandes apocrines de la région vulvaire. La nature et la pathogénie, quelles qu'elles soient en définitive, paraissent identiques dans les deux localisations.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : REDON

Vu :
Le Doyen :
Signé : CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- BENOIT, P. AGACHE, M. THOREUX, A.H. LOUVET
Etude clinique, anatomopathologique
et histochimique de la maladie de
Paget de la vulve.
Soc. Fr. Gyn. 21 mars 1960.
- H.E. BOWMAN, F.W. HARTMAN
Extramammary Paget's disease of the
vulva.
Arch. of Pathol. LVIII pages 304-308
oct. 1954.
- W.A. CASPER
Paget's disease of the vulva.
Arch. Dermat. Syph. LVII pages 668-
679, 1948.
- J. CHALIER
La maladie de Paget de la vulve.
Thèse de Toulouse 1954, 54 pp.
- A. CIVATTE
La maladie de Paget.
Nouvelle pratique dermatol. VI, page 664.
- J. DARIER
Le cancer des dyskératoses.
Bull. Assoc. Fr. Etude Cancer IX,
pages 169-187, 1920.
- J.E. Di PRISCO, J. CONVIT
Sobre un caso de localizacion vulvar
de enfermedad de Paget de aspecto
leucoplasico.
Rev. Policlinico Caracas XVII, page 297,
1948.

- M.B. DOCKERTY, J.H. PRATT
Extramammary Paget's disease.
Cancer V page 1161 1952.
- J. DORFFEL, O. GRIMM
Beitrag zur Histogenese des Morbus
Paget.
Dermatol. Wochensch. CI pages 1163-
1173, sept. 1935.
- J.A. DRAKE, A. WHITFIELD
Paget's disease of the vulva with an
account of the histology.
Brit. Journ. Dermat. XLI pages 177-187
mai 1929.
- W. DUBREUILH
Paget's disease of the vulva.
Brit. Journ. Dermat. XIII, page 407,
1901.
- R.B. EISENBERG, F.J. THEUERKAUF
Extramammary Paget's disease. A case
of Paget of vulva.
Am. J. Clin. Path. XXV, pages 642-647
juin 1955.
- L.W. FALKINBURG, W.O. HOEY
Paget's disease of the vulva.
Am. Journ. Obst. Gyn. LXXV pages 189-
194, 1958.
- P.L. FEDERICI
Paget's disease of vulva; report of
a case.
Obst. Gyn. V pages 171-174, fév.1955.
- M. GLASS
Vulvectomy for leucoplakia and
Paget's disease.
Am. Journ. Surg. XXII pages 350-352,
nov. 1933.

W. GRINCHAR

Un cas de maladie de Paget de la vulve.
Russk. J. kozhn. ven. bol. XXV page
399, 1913.

M. HOFFMANN-MARTINOT

Maladie de Paget de l'anus. A propos
d'un nouveau cas.
Presse Méd. LXX, pages 81-83, 13 janv.
1962.

C.P. HUBER, H. SPRAGUE, S.H. GARDINER,
A. MICHAEL

Paget's disease of the vulva.
Am. Journ. Obst. Gyn. LXII pages 778-
790, oct. 1951.

C. HURIEZ, M. BENOIT, P. AGACHE

La maladie de Paget du sein et ses
localisations extra-mammaires.
Lille Méd. VI, pages 126-133 fév.1961.

N.A. JANOVSKI

Dopa oxydase et fixation de 32 P
dans la maladie de Paget extra-mammai-
re de la vulve.
Gynaecologia CLIII pages 354-368 1962.

R.H. KAUFMAN, E.H. BOICE, W.R. KNIGHT III

Paget's disease of the vulva.
Am. Journ. Obst. Gyn. LXXIX pages
451-454, mars 1960.

B. LENNOX, A.G.E. PEARSE

Histochemical characterization of
specific cells in Paget's disease of
the vulva.
Journ. Obst. Gyn. Brit. Emp. LXI,
pages 758-761, déc. 1954.

K. LUDICKE

Morbus Paget der vulva.
Zentralbl. Gynäkol. LXXVIII pages
2013-2019, 22 déc. 1956.

O. MURI jr

Paget's disease of the vulva. A report of four cases.

Acta Path. microbiol. Scand. XLIX
pages 401-407 1960.

W.W. NELSON

Vulva adenocarcinoma of apocrine gland (Paget's disease of the vulva). Report of a patient.

Journ. Lancet LXXX, pages 276-279,
juin 1960.

S.G. NICOLAU, L. BALUS

Considérations pathogéniques sur la maladie de Paget à propos de l'étude d'un cas de localisation extra-mammaire. Dermatologica CXIX pages 93-105, août 1959.

G.E. PAGET, H.A. ROWLEY, A.S. WOODCOCK

Paget's disease of the vulva. Report of a case.

Journ. Path. Bact. LXVII pages 256-258, 1954.

G. PETGES, L. MURATET, P. LECOULANT

Maladie de Paget de la vulve.

Journ. Méd. Bordeaux CVI, page 310, 1929.

J. PIERARD, M. THIERU, J. BODDAER, H. SMET

Les localisations extramammaires de la maladie de Paget. Un cas de Paget vulvaire.

Arch. belge de Dermatol. XIV, page 87, 1958.

A. PLACHTA, F.D. SPEER

Apocrine-gland adenocarcinoma and extramammary Paget's disease of the vulva. Review of the literature and report of a case.

Cancer VII pages 910-919 sept. 1954.

A.P. STOUT

Relationship of amelanotic melanoma
(naevocarcinoma) to extramammary
Paget's disease.

Am. Journ. Cancer XXXIII page 196,
1938.

I. TAKI, N.A. JANOVSKI

Paget's disease of the vulva ; pre-
sentation and histochemical study of
four cases.

Obst. Gyn. XVIII pages 385-402,
oct. 1961.

B. TASHIRO

Ein Fall von Pagetscher Krankheit in
der Gegender kleinen Schamlippe und
Kommissur.

Acta Dermat. XII page 90, 1928.

F.J. TAUSSIG

Etiologic study of vulvar carcinoma.

Am. Journ. Obst. LXXVI pages 794-
813, 1917.

E.F. TRAUB

Paget's disease of the vulva.

Arch. Dermat. Syph. XLVIII pages
559-560, nov. 1943.

E. Van der HOOP, C. BONNE, W.F. WASSINK

Ein Geval van Paget's disease der
vulva.

Nederl. Tijdschr. Geneesk. I page
1899, 1927.

P. VERMENOUE

Maladie de Paget de la vulve. Evolu-
tion cancéreuse. Electrocoagulation,
récidive.

Bull. Soc. Fr. Dermatol. 13 déc. 1951
et pages 541-542, 12 mars 1953.

C.E. Von SONCK

Ein Fall von Pagetscher Erkrankung
der vulva.

Dermatologica CII page 151, 1951.

S.C. WAY, A. MEMMESHEIMER

The sudoriparous gland. II. The apo-
crine glands.

Arch. Dermat. Syph. XXXVIII page 373,
1938.

H.A. WEINER

Paget's disease of the skin and its
relation to carcinoma of the apocrine
sweat glands.

Cancer XXXI, pages 373-403, nov.1937.

J.D. WOODRUFF

Paget's disease of the vulva. Review.
Report of two cases.

Obst. Gyn. V pages 175-185 fév.1955.

J.D. WOODRUFF, E.H. RICHARDSON jr

Malignant vulvar Paget's disease.

Obst. Gyn. X pages 10-16 juil. 1957.

F. WORINGER

Maladie de Paget extra-mammaire.

Soc. Fr. Dermat. Nancy 7 avril 1957.

TABLE DES MATIERES

-:-

Pages

I - Introduction	19
II - Historique	22
III - Clinique	31
IV - Anatomopathologie	38
V - Théories pathogéniques	46
VI - Diagnostic positif et différentiel	54
VII - Traitement	59
VIII- Conclusions	62
Bibliographie	65

-:-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

